ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1945 N° 22

# ESSAI D'UN ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE

## (le Néo-Antergan - 2786 R. P.) en Thérapeutique Canine

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

*Soutenue publiquement en 1945*

devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

RAOUL BIARD

*Né le 15 Septembre 1919, à Cacherou (Oran)*

JURY :

*Président de Thèse* : M. VINCENT, *Professeur à la Faculté de Médecine*

*Assesseurs* { M. DARRASPEN, *Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire*
{ M. PIERRE, *Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire*

SANCERRE
SOCIÉTÉ COOPÉRATIVE OUVRIÈRE D'IMPRIMERIE
—
1947

# ESSAI D'UN ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE

(Le Néo-Antergan - 2.786 R. P.)

## en Thérapeutique Canine

par le

**Docteur Raoul BIARD**

Vétérinaire

SANCERRE

SOCIÉTÉ COOPÉRATIVE OUVRIÈRE D'IMPRIMERIE

—

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA GRAND'MÈRE

Madame Veuve BOUCHET

En témoignage de ma grande affection.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Leur vie de droiture et de bonté sont pour moi le plus bel exemple à suivre.

A MA FEMME

A MA FILLE

Avec tout mon amour.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

Je leur dois une jeunesse heureuse.

A MES BEAUX-PARENTS

En gage de mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le PROFESSEUR VINCENT

Professeur de matière médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de TOULOUSE

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître bienveillant, plein d'indulgence, il n'a cessé de nous aider de ses conseils.

Qu'il soit assuré de notre très grande admiration et de nos remerciements respectueux.

# AVANT-PROPOS

*Avant d'aborder cette étude, nous ne manquerons pas à l'agréable devoir de rendre hommage à tous nos Maîtres des Ecoles Nationales Vétérinaires de Toulouse et d'Alfort, qui nous ont fait bénéficier de leur bienveillant enseignement et de leur expérience.*

*Nos remerciements iront tout spécialement à Monsieur R. FLORIO, chef de Clinique médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, qui a bien voulu nous diriger dans notre travail.*

*Et nous n'aurons garde d'oublier le Vétérinaire Commandant ILLARTEIN qui, pendant la guerre, alors que nous n'étions encore qu'étudiant de deuxième année, fut notre chef de Service, et malgré nos connaissances médicales réduites, permit à l'aide de ses conseils éclairés de nous rendre utile à la Patrie.*

# INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'histamine dans l'ergot de seigle par Barger et Dale, en 1910, et depuis les études physiologiques qu'en ont faites Dale et Laidlaw la même année, un nombre considérable de travaux ont paru sur les propriétés pharmaco-dynamiques et le rôle physio-pathologique de cette substance.

L'histamine a été mise en évidence dans presque tous les tissus et humeurs des mammifères. La similitude des effets physiologiques fondamentaux de l'histamine, avec les états pathologiques de nature allergique, a amené les chercheurs Dale et Laidlaw à postuler à priori que l'histamine, ou une substance analogue, (histamine-like, substance H), constitue l'agent responsable des phénomènes allergiques.

Cette pathogénie a motivé la recherche de corps antagonistes vis-à-vis de l'histamine, et constitue l'intérêt de l'étude des anti-histaminiques de synthèse.

Nos essais personnels, ont porté sur quelques affections du chien, relevant soit d'eczéma, soit de broncho-spasme, soit de vasodilatation avec hypotension et transsudation pour le syndrome ascite.

Pour éclaicir et simplifier notre travail, nous l'avons divisé en deux parties bien distinctes :

... La première est essentiellement consacrée à l'étude du Néo-Antergan ou 2.786 R.P., de ses propriétés physico-chimiques, de sa posologie, de son intolérance, de sa toxicité, de son mode d'administration, sa circulation, son élimination et, enfin, de ses propriétés pharmaco-dynamiques.

... Dans la seconde, nous publions après un rapide résumé sur les maladies, que nous avons traitées, un certain nombre d'observations, que nous avons recueillies dans le service de clinique médicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, où nous avons expérimenté ce médicament.

PREMIÈRE PARTIE

# LE NÉO-ANTERGAN ET SES PROPRIÉTÉS

« Le but de la chimie ne consiste pas dans la découverte de l'or mais dans la préparation de médicaments chimiques comme moyen de guérir les maladies. »

PARACELSE.

## CHAPITRE PREMIER

### Des anti-histaminiques de synthèse au Néo-Antergan

C'est au laboratoire de M. le Professeur E. FOURNEAU, que D. BOVET et A.-M. STAUB ont entrepris, vers 1937, les premières investigations sur les substances douées de propriétés antagonistes de l'histamine.

Ces auteurs se sont d'abord adressés, pour rechercher les produits anti-histaminiques, aux groupes des substances sympatholytiques des quinoxyethylamines des naphtoxyethylamines, des dioxanes. On connaît les belles recherches de M. E. FOURNEAU et ses collaborateurs, BOVET, MADERNI, SIMON, sur ces groupes chimiques de corps, qui ont suscité de nombreux travaux ces dernières années. C'est dans la série des éthers phénoliques des amino alcools, que BOVET et STAUB ont trouvé un corps manifestant un antagonisme net vis-à-vis de l'histamine : c'est la thymoxyethyl-dietyl-amine ou 929 F. M. E. FOURNEAU prépara, dès 1910, des éthers phénoliques d'amino alcools, dont l'étude fut abandonnée, parce qu'on les considéra comme susceptibles de provoquer des troubles cardiaques.

En 1929-1932, les auteurs japonais ANAN et OKASAKI ont étudié l'activité sympatholytique de la thymoxyethyl-dimethylamine, dont le 929 F. est l'homologue supérieur.

L'action anti-histaminique n'est pas l'apanage exclusif des éthers phénoliques d'amino alcools. Elle apparaît également, et même d'une manière plus accusée, parmi certains dérivés de la phenyl-ethylène-diamine. L'étude de cette dernière série dans les laboratoires de M. le Professeur E. FOURNEAU, a amené BOVET et STAUB à mettre en évidence les propriétés du 1.571 F. qu'ils ont trouvé plus actif que le 929 F. Voici, brièvе-

ment résumées, les principales propriétés anti-histaminiques du 929 F. et du 1.571 F., d'après le travail de A.-M. STAUB : injectés préventivement au cobaye, ces corps lui permettent de supporter 2 à 4 doses mortelles d'histamine. L'analyse pharmaco-dynamique de cette action protectrice a permis d'établir l'existence d'un antagonisme vis-à-vis de l'histamine sur l'intestin et les bronches. Cependant, ces corps sont incapables d'influencer les effets vasculaires typiques de l'histamine, et d'en modifier les effets cutanés locaux.

Continuant les recherches dans la même voie, M. B.-N. HALPERN, étudia la série des phényl-polymethylènes-diamines substituées. Ces corps, plus actifs, protégeaient les cobayes contre 40 à 60 doses mortelles d'histamine : deux, d'entre eux, ont été retenus, comme représentants typiques de cette série, le 2.325 R.P. et 2.339 R.P. ou Antergan. Remarquablement efficace dans un grand nombre de syndromes anaphylactiques, et principalement dans les affections cutanées, l'Antergan avait au delà de certaines doses, l'inconvénient de provoquer assez fréquemment des malaises à point de départ gastrique (Algies, états nauséeux, vertiges). Ces troubles, quoique sans danger, obligeaient souvent à interrompre un traitement qui eût pu être couronné de succès, si les doses actives avaient été atteintes.

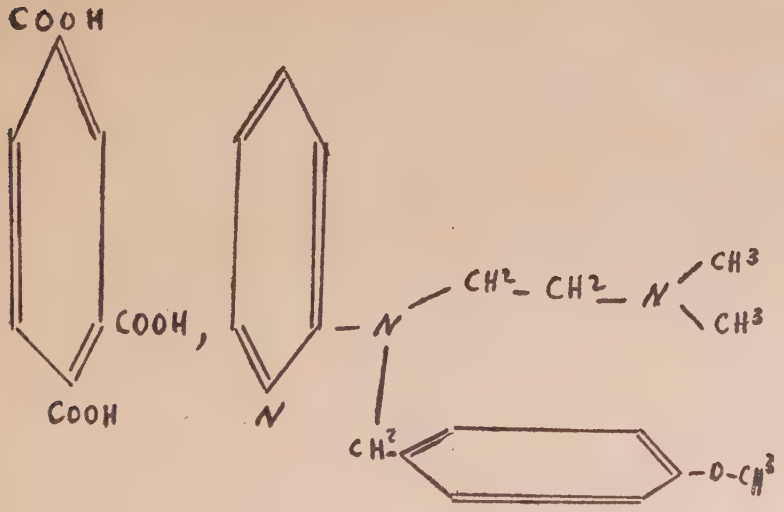
La synthèse de nombreux dérivés nouveaux a, depuis lors, été réalisée dans les laboratoires de recherches pharmaceutiques de la société des usines chimiques Rhône-Poulenc, à Vitry. Leur étude nous a permis de reconnaître l'existence de propriétés antihistaminiques, à une nouvelle série d'amines, dont le terme le plus actif est le Néo-Antergan ou 2.786 R.P.

## CHAPITRE DEUXIÈME

### Propriétés physico-chimiques du Néo-Antergan ou 2786 R. P.

Le Néo-Antergan ou 2.786 R.P. est une poudre cristalline, blanc-jaunâtre, d'odeur faible, et dont le pouvoir est assez grand ; il est soluble dans l'eau à 80° à 5 pour cent. En solution aqueuse, au dixième, son PH est de 5,5 (méthode colorimétrique au rouge de méthyl), son point de fusion oscille entre 134 et 135 degrés.

Du point de vue chimique, c'est un produit dans la molécule duquel on a substitué un noyau hétérocyclique au noyau aromatique de l'aniline. C'est le para-oxy-isophtalate acide de dimethyl-amido-ethyl-N.-methoxy-benzyl-N.-amino-pyrine, dont voici la formule développée :



## CHAPITRE TROISIÈME

### Posologie - Intolérance et toxicité

A) **Posologie.** — Comparée à celle de l'Antergan, la posologie du Néo-Antergan est plus souple : elle oscille entre des limites arithmétiques plus larges ; le Néo-Antergan est plus efficace à des doses plus faibles que celles de l'Antergan. Mieux toléré, il permet de forcer les doses quand le seuil d'efficacité est plus élevé.

Il est pratiquement impossible de fixer une posologie standard : les malades réagiront de façon inégale, d'un sujet à l'autre et chez un même sujet la réaction de l'organisme variera suivant le jour et même suivant l'heure d'absorption du médicament, par rapport à l'heure et à la nature du repas (Ph. DECOURT).

La variabilité de cette tolérance peut obliger au cours de traitement à modifier la posologie qui était prévue, éventualité d'ailleurs beaucoup plus rare que pour l'Antergan.

Au travers de ces considérations très générales, on peut préciser la ligne de conduite à suivre :

1° au début du traitement.

2° dans certains cas particuliers.

3° quant au fractionnement et à la durée du traitement.

1° Au début du traitement : La dose journalière efficace doit être cherchée par tâtonnement.

La dose du premier jour, quelle que soit l'affection à traiter, doit être faible : 2 à 3 dragées de 0 gr. 10. On tâte ainsi la susceptibilité du malade. Le deuxième jour, la dose est augmentée, ainsi que le troisième jour, s'il est nécessaire. On peut arriver suivant les cas, à des doses journalières de 0 gr. 50 à 0 gr. 80 suivant l'intensité et la résistance des symptômes.

Ultérieurement les doses journalières sont abaissées, toujours par tâtonnement.

2° Dans certains cas particuliers : C'est encore le malade qui fixe sa posologie ainsi que l'horaire du médicament. L'asthme et l'urticaire comportent des crises survenant à certaines heures, souvent prévisibles. Dans certains cas on peut couper la crise, par une seule dose faible, absorbée préventivement au repas, ou avant l'absorption des aliments incriminés. De même qu'en médecine humaine, l'asthmatique, qui n'est gêné que pendant la nuit, peut être calmé par deux dragées absorbées le soir au coucher.

3° Le Néo-Antergan doit être administré par doses fractionnées ; toutefois, on a remarqué qu'un trop grand fractionnement des doses, diminuait plutôt les effets thérapeutiques. Aussi on s'efforcera d'administrer 2 ou 3 dragées à la fois (0 gr. 20 à 0 gr. 30). Il importe également de ne pas laisser le malade trop longtemps soustrait à l'effet du médicament.

La durée du traitement dépend de la maladie. Des cures prolongées de plusieurs semaines à plusieurs mois s'imposent dans les états chroniques ou récidivants. Des cures de courte durée (quelques jours) suffisent en cas d'accidents aigus généralement exempts de séquelles (maladie sérique, prurits médicamenteux).

B) **Intolérance et Toxicité.** — La tolérance pour les médicaments anti-histaminiques subit une grande variabilité non seulement d'un sujet à l'autre, mais parfois aussi d'un jour à l'autre chez un même sujet. Les premiers essais de toxicité pratiqués avec le chlorydrate de 2.786 R.P. indiquent une tolérance sensiblement équivalente de celle de l'Antergan.

Parmi les troubles provoqués, la douleur gastrique est le plus fréquent. Ces troubles digestifs, irritation œsophagienne et gastrique, revêtent une grosse importance pratique, car ce sont eux, qui le plus souvent, limitent la posologie et, de ce fait, empêchent d'atteindre la dose active.

Les autres troubles ont une origine différente ; parmi eux, nous plaçons les vomissements qui nous paraissent dûs à une réaction nerveuse d'origine centrale plus qu'à un phénomène réflexe, en rapport avec l'irritation gastrique locale.

Philippe DECOURT a montré dans quelle mesure les troubles provoqués par la médication antihistaminique semblaient

liés à l'action antihistaminique elle-même. Par une étude comparative des divers antihistaminiques de synthèse, essayés sur l'homme, cet auteur a constaté la quasi constance des phénomènes vertigineux, particulièrement intenses lorsque les sujets absorbaient le 2.325 R.P. le matin au moment du lever, à jeûn. Ces troubles restèrent presque aussi forts, quand le médicament fut absorbé pendant les repas ; par contre, la tolérance était nettement améliorée quand le 2.325 R.P. était absorbé dans le milieu de l'après-midi ou tard dans la soirée. En faisant varier l'heure et la nature du repas, Ph. DECOURT a remarqué que la tolérance était en rapport avec des périodes de digestion et plus précisément des digestions des féculents. Il a donc pensé que ces troubles pouvaient traduire une hypoglycémie provoquée par le médicament d'autant plus qu'ils rappelaient l'aspect d'accidents hypoglycémiques frustes. Il essaya l'action du sucre, qui fut remarquable sur ces troubles, tant préventivement que curativement. Bien que cette action du sucre soit probante, il est encore impossible d'en expliquer le mécanisme. Pour l'homme, dans les cas de somnolence, on peut diminuer celle-ci soit par l'éphédrine chez les asthmatiques (un centigramme pour dix centigrammes de Néo-Antergan), soit par l'ortédrine (à la dose moyenne de deux milligrammes pour dix centigrammes de Néo-Antergan) chez les autres malades.

Ainsi les phénomènes d'intolérance observés seraient liés à l'action antihistaminique elle-même ; en effet, les troubles provoqués par les divers anti-histaminiques de synthèse, lorsqu'ils restent légers, peuvent paraître de nature différente, mais il suffit d'atteindre une posologie plus élevée, pour que les réactions se montrent superposables.

La toxicité générale du 2.786 R.P., ainsi qu'il ressort des essais sur les animaux, est relativement faible : chez la souris la dose donnant 40 % de mortalité est de 0 gr. 750 par kilog, par voie buccale. La toxicité de l'isophtalate du 2.786 R.P. est encore plus faible que celle du chlorydrate ; cela est dû à ce que ce sel rend le molécule beaucoup plus lourde, sans modifier la toxicité de base proprement dite.

## CHAPITRE QUATRIÈME

### Mode d'administration - Circulation dans l'organisme et élimination

A- **Mode d'Administration**. — Le Néo-Antergan peut s'administrer « per os » ou en injections intra-musculaires. Par la voie buccale, il faudra délayer les dragées dans un peu de lait, ou dans la pâtée, ou mieux encore dans une petite bouteille contenant 10 cm³ de lait ou d'eau tiède. L'animal ayant la tête tenue par un aide, il faut placer le goulot de la petite fiole dans la commissure des lèvres et l'introduire entre la joue et les dents. Ce mode d'administration est simple ; il permet aussi de pouvoir doser graduellement chaque jour, la quantité de médicament à administrer. Cependant, tous les chiens ne tolèrent pas de la même manière ce mode d'administration : en effet, certains sujets peuvent présenter des brûlures ou des gastralgies, des nausées pouvant aboutir au vomissement, de l'anorexie. Ces incidents apparaissent quand on dépasse 0 gr. 60 par jour, en plusieurs fois, ou 0 gr. 20 en une seule fois. Mais ces réactions sont individuelles ; des sujets absorbent d'un coup 0 gr. 80 sans aucun trouble, et d'autres réagissent à 0 gr. 10.

Pour éviter des incidents, dûs à une irritation de la muqueuse gastrique, on fut amené à utiliser la voie intra-musculaire, on injectera 2 cm³ de paraoxy-isophtalate de 2.786 R.P., dosé à 0 gr. 025 par centimètre cube ; l'injection sera faite dans les muscles adducteurs de la cuisse au niveau du tiers externe de la face postérieure ; si cette voie d'administration écarte les phénomènes gastriques, elle peut toutefois provoquer des troubles de l'état général (lassitude, frissons musculaires, nonchalance) : le chien paraît triste et reste couché en état de somnolence.

La voie sous cutanée ne peut être utilisée, car l'injection, poussée sous la peau, donne lieu à la formation d'abcès dou-

loureux pour le sujet ; quant à la voie veineuse elle doit être écartée.

En résumé, la voie buccale sera réservée aux sujets qui ne présenteront pas de troubles gastriques, graves au point de suspendre la médication anti-histaminique. Pour les sujets plus sensibles, on interviendra par la voie intra-musculaire, qui est bien tolérée et nos observations le confirment. On pourra également commencer par la voie buccale et, dès l'apparition des premiers signes digestifs, diminuer les doses « per os » et associer les injections intra-musculaires.

B) **Circulation dans l'organisme et Elimination.** — Les anti-histaminiques de synthèse ont la propriété de se répartir uniformément dans tout l'organisme, excepté les os et la graisse qui n'en contiennent pratiquement pas. Véhiculés par le sang, leur action se fera sentir :

— Sur le système nerveux central, où sous l'effet d'une forte dose, les animaux présentent des symptômes d'excitation psychique marqués : le chien devient agité, inquiet, aboie, semble avoir des hallucinations, devient méchant ; de même qu'on notera une accélération de la respiration, par action de l'anti-histaminique sur le centre respiratoire.

— Leur action se manifestera également sur le système cardio vasculaire, en modifiant la pression artérielle et en provoquant une vase constriction au niveau des organes splanchniques.

— Enfin, l'action des anti-histaminiques sur les organes et appareils à muscles lisses à innervation autonome, sur les sécrétions, en particulier sur la sécrétion salivaire et rénale, montre bien leur diffusion et leur répartition dans l'organisme.

La concentration sanguine atteint son maximum dans les 3 à 4 heures qui suivent l'absorption par voie buccale. Par voie veineuse, B.-N. HALPERN, sur un chien a obtenu une concentration sanguine maxima, une à deux minutes après avoir poussé l'injection.

Toutefois, le 2.786 R.P. est rapidement détruit dans l'organisme. En effet, le Néo-Antergan paraît subir une destruction plus rapide et plus complète que celle de l'Antergan ; ce médicament doit être, de ce fait, administré suivant un rythme assez fréquent et suffisamment prolongé, adapté à l'intensité des décharges histaminiques.

L'élimination urinaire du 2.786 R.P. étudiée sur le chien, montre que le Néo-Antergan donne, avec un sel de Benzène diazonium, un précipité analogue à celui de la benzène-diazo-aminopyridine. L'acide sulfurique, pur, concentré, permet d'obtenir une coloration rouge facilitant le dosage colorimétrique. Chez le chien, après une ingestion d'une dose de 25 milligrammes par kilog, on ne retrouve dans les urines que 6 à 14.5 % du produit ; après injection intra-musculaire d'une même dose, on retrouve 13 % environ du produit.

## CHAPITRE CINQUIÈME

### L'Histamine - Rôle Physiologique

Pour mieux comprendre l'antagonisme histamine anti-histaminique, il nous faut définir ce qu'est l'histamine, et le rôle physiologique qu'elle joue dans tous les organismes.

Du point de vue chimique, l'histamine fait partie de la grande subdivision des « Amines biogènes », substances qui interviennent aux stades les plus variés du métabolisme des animaux et des plantes. Sa constitution se rapproche de l'histidine, produit d'activité pharmacologique médiocre, dont elle dérive par simple décarboxylation. Cette transformation d'histidine en histamine s'effectue, en particulier, sous l'action de divers micro-organismes, lors des processus de putréfaction des protéines. C'est la raison pour laquelle, les matières fécales des mammifères renferment en général une quantité appréciable d'histamine.

Du point de vue physiologique, l'histamine se rapproche des hermones, en ce sens qu'elle est synthétisée par l'organisme lui-même et qu'elle peut être transportée par le sang pour agir à distance de son lieu d'origine. Elle s'en sépare par le fait qu'elle n'est pas élaborée par un organe glandulaire défini, et qu'elle paraît exercer sur place la partie la plus importante de son activité physiologique.

L'action pharmacologique de l'histamine, étudiée de façon très complète, dans les monographies de GADDUM et FELBERG, se caractérise avant tout par la multiplicité de ses manifestations. L'histamine agit, en effet, de façon simultanée sur la presque totalité des organes innervés par le système nerveux végétatif.

Son action la plus caractéristique se produit au niveau des capillaires qui, sous son action, se dilatent largement. Cette vaso dilatation est le résultat d'une excitation directe de la

musculature lisse, indépendante de l'innervation des capillaires, et s'accompagne de congestion de la peau, ainsi que d'un pouls accéléré et d'une chute de la tension artérielle. L'histamine, qui agit avec une activité élective sur la musculature des vaisseaux, manifeste simultanément son action sur la musculature lisse de la plupart des organes viscéraux, l'utérus en particulier. L'histamine, d'autre part, provoque la contraction de la musculature bronchique. Le broncho-spasme histaminique est peu important chez le sujet sain. Il est plus marqué chez les individus atteints de bronchite et d'emphysème et peut déclencher chez les asthmatiques, l'apparition immédiate d'un accès d'asthme typique (SAMTER, DSZINICH).

Au niveau du tube digestif, l'action de l'histamine se manifeste, à doses suffisantes, par une augmentation du péristaltisme, accompagnée de vomissements et de défécation, parfois de spasmes violents du pylore et du gros intestin. Son action au niveau de l'estomac détermine une sécrétion abondante du suc gastrique hyperacide ; il s'agit là d'une action locale directe de l'histamine, s'accompagnant toujours de forte vaso dilatation de la muqueuse, qui contribue, peut-être, à favoriser l'hyperactivité des glandes.

Nous avons vu que la dilatation des capillaires, qui constitue chez l'homme et les espèces animales la manifestation la plus typique de l'action histaminique, entraînait un abaissement plus ou moins marqué de la tension artérielle. Lorsque les doses d'histamine sont peu importantes, le retour à la normale se fait assez vite, en raison de la destruction rapide de l'histamine dans l'organisme et la mise en train de reflexes neurovégétatifs compensateurs, dont le principal consiste en une décharge d'adrenaline (FELDBERG).

Lorsque l'histamine est administrée à forte dose, la chute de la tension artérielle, à la fois intense et persistante, entraîne l'apparition d'un état de dépression circulatoire sévère, auquel on a donné le nom de « choc histaminique ».

LAIDLAW et DALE ont étudié le choc expérimental et ont montré qu'il était en relation avec une dilatation maxima du réseau capillaire, permettant une véritable fuite du plasma sanguin hors des vaisseaux. Il en résulte une discordance profonde entre la capacité du réseau vasculaire et le volume du sang circulant, « véritable saignée à blanc », qui est la caractéristique principale du choc histaminique.

Cette défaillance brutale de la circulation périphérique, se retrouve, avec les mêmes caractères, au cours du choc traumatique, du choc anaphylactique et du choc post-opératoire. Aussi les auteurs, sont-ils nombreux, qui se sont demandés si ces trois états ne devaient pas être considérés comme de purs chocs histaminiques.

Mais si la conception de la nature histaminique du choc anaphylactique repose sur des arguments nombreux et relativement concluants, il n'en est pas de même de la question de l'origine histaminique des chocs traumatique et post-opératoire : tout porte à croire que d'autres facteurs, plus particulièrement, la déperdition sanguine et l'ébranlement du système nerveux, jouent ici le rôle de premier plan.

Les analogies entre le choc histaminique et les réactions anaphylactiques nous ont conduit à penser que l'histamine jouait un rôle essentiel dans la pathogénie des « maladies allergiques ».

J. PELLERAT et BADEL ont montré que dans six cas de nevro-dermite diffuse, l'histaminémie s'est montrée élevée (125 à 260 ) et que l'action d'un anti-histaminique du synthèse a été très marquée.

D'autre part, Georges BICKEL constate au cours de la crise d'asthme, que l'histaminémie, généralement normale entre les accès, s'élève à des taux atteignant jusqu'au décuple de la normale ; l'asthmatique présente en outre, selon le même auteur, vis-à-vis de l'histamine, une hyper-sensibilité particulière, véritable « hyperergie histaminique ».

Dans nos cas expérimentés, en Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, sur neuf chiens, nous avons étudié l'action du 2.786 R.P. sur des affections d'étiologie inconnue, présentant les caractères de placards erythémato-bulleux et sensation de prurit, chaque fois nous avons noté une action sédative des plus nettes du prurit.

## CHAPITRE SIXIÈME

### Antagonisme pharmacodynamique entre le Néo-Antergan et l'Histamine

BOVET, HORCLOIS et F. WALTHERT, par trois types d'expériences, ont mis en évidence sur le cobaye un antagonisme qui apparaît dans cette espèce sous un aspect particulièrement caractéristique.

Ce sont :

1° La protection conférée, par l'anti-histaminique, à l'animal auquel on administre une dose régulièrement toxique d'histamine.

| 2786-R. P. — Dose infectée préventivement (en sous-cutanée) en milligrammes par Kilog | Nombre d'animaux traités | Histamine (voie veineuse). Nombre de doses minima mortelles supportées | Histamine (voie veineuse). Quantité totale d'histamine reçue par kilog en une seule injection |
|---|---|---|---|
| 0,10 | 4 | 5 à 10 | 3 à 6 mmg. |
| 0,25 | 2 | 15 à 20 | 9 à 12 mmg. |
| 0,50 | 4 | 30 | 18 mmg. |
| 1 | 11 | 75 | 45 mmg. |

2° L'augmentation de la résistance à l'histamine administrée au cobaye sous forme d'aérosols : la dose de 2.786 R.P. efficace est là encore de 0,1 milligramme par kilog par voie sous cutanée.

3° Le déplacement du seuil de sensibilité à l'histamine, dans les essais où se trouve enregistré le volume bronchique (méthode de KONZETT) ; dans cette expérience, il a suffi d'une dose de 2.786 R.P. de 1 $\gamma$ par kilog, par voie veineuse pour diminuer de moitié la sensibilité du cobaye à l'histamine ; 5 $\gamma$, par kilog, de l'anti-histaminique ont diminué 30 fois, et 10 $\gamma$, plus de 100 fois la sensibilité du cobaye à l'histamine, injectée par voie intra-veineuse.

Ces auteurs ajoutent encore que la nature périphérique de l'antagonisme histamine-2.786 R.P. peut être aisément démontrée dans les essais effectués sur l'intestin isolé du cobaye. Aux concentrations de $10^{-7}$ et $10^{-8}$, le 2786 R. P. y fait regresser la contracture violente produite par l'histamine à la concentration de $10^{-7}$. Les données numériques, que rapportent ces auteurs, montrent l'antagonisme histamine-2786. R. P., rappelant celui qui existe entre l'acétyl-choline et l'atropine, et l'adrénaline et les sympatholytiques.

D'autre part, B.-N. HALPERN, dans ses « Essais de chimothérapie des états allergiques », étudia l'antagonisme pharmacodynamique entre les anti-histaminiques de synthèse et l'histamine. Il rechercha, en premier lieu, l'action antagoniste des bases anti-histaminiques, vis-à-vis de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye. Ce test, très commode, lui permit de réaliser un grand nombre d'essais et de comparer plusieurs produits sur le même organe. Cependant, les essais sur l'intestin isolé sont passibles du reproche d'être des essais « in vitro » c'est-à-dire que les conditions expérimentales sont très éloignées des conditions normales. Les résultats obtenus n'auraient donc de valeur que s'ils étaient confirmés par des expériences « in vivo ». Cette technique « in vivo » fut réalisée par le même auteur, sur le broncho-spasme du cobaye provoqué par l'histamine. On sait que l'injection d'histamine produit chez le cobaye un broncho-spasme dont l'intensité est proportionnelle à la dose d'histamine injectée. C'est la propriété broncho-constrictrice de l'histamine qui est prise ici, comme test ; les résultats obtenus « in vivo» sont tout à fait parallèles à ceux obtenus à l'aide d'organe isolé.

Bien plus, B.-N. HALPERN a retrouvé également, dans ses essais sur le bronco-spasme expérimental, la même spécificité des anti-histaminiques : très efficaces contre l'asthme histaminique, les anti-histaminiques sont dépourvus d'action contre

le broncho-spasme acéthylcholinique. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de l'action anti-toxique « quoad vitam » des anti-histaminiques vis-à-vis de l'histamine injectée à l'animal. Par une injection préalable d'une dose appropriée de l'anti-histaminique, il est possible de protéger l'animal contre plusieurs dizaines de doses mortelles d'histamine. On ne connaît actuellement aucun corps qui soit doué d'une activité aussi remarquable.

Enfin le même auteur, dans certaines conditions expérimentales déterminées, a réussi à démontrer que les anti-histaminiques sont doués d'une action antagoniste vis-à-vis des phénomènes de vaso-dilatation et d'hypotension, provoqués par injection intra-veineuse d'histamine. Une à deux minutes après la fin de l'injection de l'anti-histaminique (à la dose de 5 milligrammes par kilog par voie intra-veineuse) on voit la pression remonter lentement et régulièrement de 5 à 6 centimètres de mercure.

S'il est difficile de la ramener rapidement à son niveau de départ on assiste cependant souvent à une véritable résurrection de l'animal.

Par quel mécanisme s'exerce l'effet antagoniste des anti-histaminiques de synthèse, sur le choc histaminique ? L'hypotension histaminique est due, chez le chien tout au moins à trois causes essentielles : vaso-dilatation périphérique et splanchnique, extravasation du plasma, paralysie des centres vasomoteurs. Les propriétés pharmaco-dynamiques des anti-histaminiques nous amènent à formuler l'hypothèse, que les anti-histaminiques agissent en même temps sur les centres vasomoteurs, qu'ils exitent, et sur les vaisseaux splanchniques, qu'ils contractent. C'est ainsi que s'explique leur action dans l'essai curatif. Ils agissent également sur la perméabilité capillaire comme le prouve l'absence d'hyperglobulie lors du traitement préventif. Mais il est bien difficile bien entendu de concevoir que ces produits puissent, dans un si bref délai, réparer le déséquilibre hydrique et provoquer le retour dans le système circulatoire de la masse liquide qui a fui dans le système lacunaire, au cours du choc histaminique.

DEUXIÈME PARTIE

# INDICATIONS - CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

## Le Néo-Antergan dans le traitement de l'eczéma du chien

A) **L'Eczéma.** — On ne connaît rien de précis, quant à l'étiopathogénie de l'eczéma, et le définir est bien difficile : l'eczéma serait une réaction allergique au sens le plus large du mot. Les eczémateux sont des sujets qui réagissent par une éruption de forme spéciale, dite eczéma, à des agents, que l'immense majorité des autres, tolèrent. Cette sensibilité particulière peut être innée ou congénitale et on parle alors d'idiosyncrasie, ou bien elle est acquise par sensibilisation brusque ou progressive, spécifique ou polyvalente.

En médecine vétérinaire, pour LEBLOIS, l'eczéma est tout ce qui n'est pas psore, démodécie, staphylococcie, parasitisme externe ou irritation mécanique, physique ou chimique des téguments.

Sous le vocable de « Nevro-dermites », A. HENRY et L. BORY groupent toutes les affections dont le prurit est le symptôme dominant, suivi et compliqué des lésions habituelles de grattage, lichenisation, eczématisation, l'eczéma dorso-lombaire en est la localisation la plus fréquente.

Selon MAIGNON, l'état de sensibilisation et le prurit permettent de rapprocher l'eczéma de l'anaphylaxie.

En 1937, MARTIN, BRIZARD et FLORIO, étudiant les modifications de l'eczéma du chien, pensent que la notion d'allergie joue un rôle dans son étio-pathogénie. Ils considèrent que l'eczéma peut être, à priori, tenu pour le témoin cutané et, plus ou moins fidèle, comme une manifestation, parfois même le seul symptôme des désordres organiques, dont certains échappent aux ordinaires moyens d'investigation.

Séduit par cette théorie allergique, nous avons expérimenté un anti-histaminique de synthèse, dans le traitement de l'eczéma du chien ; nos résultats cliniques enregistrés montrent que si nous n'avons pas obtenu une guérison définitive, ou une amélioration durable, pour tous les sujets, nous avons tout de même noté une nette atténuation du prurit, évitant par là toutes les lésions habituelles de grattage, qui suivent et compliquent les plaques eczémateuses.

B) **Observations cliniques recueillies dans le service de Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.**

### OBSERVATION n° 1

Chien Cocker, 6 ans, appartenant à M. C..., 11, rue Moiroux, Toulouse.

L'animal est présenté à la consultation le 18-1-1945 avec les renseignements suivants :

— Régime alimentaire : légumes cuits, pain, bouillies, peu de viande et toujours cuite.

— Hygiène : excellente.

Le diagnostic d'eczéma croûteux est porté ; les lésions sont localisées sur la région dorso-lombaire ; elles se présentent sous l'aspect de boutons assez volumineux, formés de croûtes ; à leur niveau, le derme sous jacent est très épaissi.

La tonte locale de l'animal est conseillée ; les croûtes sont enduites d'une pommade ainsi constituée :

| | |
|---|---|
| — Résorcine ..... | 0 gr. 25 |
| — Camphre ..... | 0 gr. 75 |
| — Ichthyol ..... | 2 gr. |
| — Oxyde de zinc ..... | àà..10 gr. |
| — Lanoline ..... | |
| — Vaseline ..... | |

L'animal est revu trois jours plus tard. Les lésions sont stationnaires : le prurit est toujours aussi violent. Le même traitement local est mis en œuvre. Pour lutter contre le prurit, nous décidons d'entreprendre la médication anti-histaminique : nous injectons par voie intra-musculaire deux centimètres cubes de 2786 R.P., dosés à 0 gr. 025 par centimètre cube.

Deux jours plus tard, l'animal nous est ramené pour une nouvelle injection de Néo-Antergan ; nous continuons le traite-

ment local à la pommade ichthyolée ; l'état des lésions eczémateuses est stationnaire, les croûtes toutefois, sont un peu ramollies : le prurit est toujours aussi intense.

Le 25 et le 27 janvier, le chien subit deux nouvelles injections de Néo-Antergan ; par ailleurs, le propriétaire continue à traiter les plaques eczémateuses, à la pommade ichthyolée.

L'animal est revenu le 31 janvier ; le prurit a totalement disparu : les lésions eczémateuses sont en nette voie de régression, les poils repoussent.

Nous sommes allés voir l'animal un mois plus tard. Le propriétaire nous signale que le prurit n'a pas réapparu : la région dorso-lombaire présente un derme sous jacent souple les croûtes n'ont laissé aucune trace, seul un léger érythème témoigne de l'affection passée.

**OBSERVATION n° 2**

Chien, fox à poils durs, 3 ans, appartenant à Mme C..., 23, rue du Printemps, Toulouse.

L'animal présente depuis deux mois, une nevro-dermite lombo-sacrée, rebelle à tout traitement.

Régime alimentaire : à peu près normal.

Hygiène : excellente.

Etat général : bon.

L'eczéma se présente sous forme de lésions aigues, suintantes, inflammatoires, très prurigineuses, accompagnées de larges zônes de dépilations, au niveau du dos et de la fesse gauche. Les excréments sont de teinte et de coloration normales. Les urines sont indemnes de substances pathologiques.

Nous décidons de soumettre l'animal aux injections de Néo-Antergan répétées tous les deux jours, sans traitement local. Le prurit rétrocède dès la troisième injection pour disparaître définitivement à la cinquième. Mais les lésions eczémateuses ne montrent guère de tendance à la cicatrisation : on applique alors sur les plaques suintantes eczémateuses une pommade à base d'hyposulfite de soude et de magnésie.

L'animal est revu trois semaines après, les lésions se sont nettement améliorées, cependant les poils n'ont pas leur densité et leur aspect normaux.

### OBSERVATION n° 3

Chien Coker, 13 ans, appartenant à M. R..., rue Léon-Clouet, à Montauban.

Cet animal nous est présenté à la consultation le 21 décembre 1944. Il présente depuis une semaine, quelques rougeurs au niveau de la région lombo-sacrée et sous le ventre, accompagnées d'un prurit intense.

Régime alimentaire : normal.

Hygiène : excellente, chaque semaine, l'animal est baigné et nettoyé.

Le diagnostic d'eczéma aigü erythémateux est porté.

Nous prescrivons quatre injections de Néo-Antergan, espacées de deux jours, et d'une pommade ichthyolée, comme traitement local ; le résultat ne se fait pas attendre. A la fin du traitement on ne note plus de prurit.

Nous n'avons pas revu l'animal, que le propriétaire a ramené à Montauban, aussi, nous ne pouvons pas savoir si le prurit a réapparu ou non.

### OBSERVATION n° 4

Chienne, Fox, 11 ans, appartenant à M. B.., 58, rue Raymond-IV, à Toulouse.

L'animal est présenté à la consultation le 14 janvier 1945.

Le propriétaire nous dit avoir essayé deux traitements, prescrits par deux vétérinaires différents, sans aucun résultat. En effet, la chienne, qui manifeste un prurit intense, présente une large dépilation dorso-lombaire, certainement très ancienne.

Nous instituons le traitement complet : pommade ichthyolée, localement, et injections intra-musculaires de Néo-Antergan.

Le 29 janvier, aidé du propriétaire, il nous a été donné de faire les constatations suivantes :

1° Les démangeaisons ont disparu au bout de neuf jours.

2° Les poils ont repoussé apparemment vers le douzième jour, alors que la peau avait repris sa souplesse.

3° Après chaque injection de Néo-Antergan, surtout après les premières, l'animal a présenté des tremblements, et un état de demi somnolence qui se prolongeait jusqu'au soir.

4° Le 29 janvier, les lésions ont pratiquement disparu ; l'animal peut être considéré comme guéri.

### OBSERVATION n° 5

Chien, race commune, 5 ans, appartenant à Mme F..., 6, rue Saint-Lazare, à Toulouse.

L'animal nous est amené à la consultation le 13 décembre 1944. Ce chien a fait, il y a trois mois, une poussée d'eczéma aigü qui a cédé à un traitement ; c'est à la suite d'une récidive que l'animal est présenté. Nous notons, au niveau de la région abdominale inférieure et de la région périoculaire gauche, des lésions eczémateuses aigües, humides, suintantes, fortement prurigineuses.

Les fecès sont décolorés, d'odeur nauséabonde, les urines renferment des traces d'albumine et des pigments biliaires. Nous traitons l'état hépato-rénal de l'animal avec des extraits d'Ortosiphon stamineus et nous appliquons localement une pommade à base d'ichthyol pour la région abdominale, une pommade à base d'oxyde jaune de mercure pour la région périoculaire gauche.

L'état général s'améliore ; par contre les lésions eczémateuses demeurent inchangées, et le prurit est toujours aussi intense ; nous mettons, alors, en œuvre le traitement à base de Néo-Antergan, injectable.

A la quatrième injection, le prurit a considérablement diminué et disparaît à la sixième injection ; parallèlement les lésions eczémateuses sont en bonne voie de guérison.

### OBSERVATION n° 6

Chien, fox, 5 ans, appartenant à Mme C..., 47, rue de Périole, à Toulouse.

Cet animal présente une plaque aigüe, suintante, prurigineuse, de la grandeur de la paume de la main, au niveau de la base de la queue. Au niveau de l'encolure, existent également deux plaques qui ont tendance à confluer ; elles ont à peu près

la forme et la grandeur d'une ancienne pièce de cinq francs, elles sont aussi suintantes, prurigineuses.

Les urines sont normales ; les fecès ne présentent rien de particulier.

Nous préconisons, pour les plaques eczémateuses, des tamponnements à l'eau d'Alibour au tiers. Trois jours plus tard, l'animal nous est ramené, le prurit est aussi intense ; nous continuons à traiter les lésions, par l'eau d'Alibour au tiers, puis nous saupoudrons avec un mélange à parties égales de talc, dermatol et oxyde de zinc.

Huit jours plus tard, nous notons que les plaques n'ont aucune tendance à la cicatrisation et que le prurit ne marque aucune régression ; nous décidons alors d'entreprendre la médication anti-histaminique, en conservant le même traitement local.

A la troisième injection, pratiquée sur le rythme des observations précédentes, on constate une atténuation sensible du prurit ; à la cinquième injection, tout prurit a disparu. Les lésions eczémateuses, longtemps stationnaires, montrent une amélioration marquée.

Nous arrêtons le traitement au Néo-Antergan, injectable, et nous continuons simplement le traitement local.

Quinze jours après, le chien nous est ramené : les lésions eczémateuses sont en bonne voie de guérison, le prurit n'a point réapparu.

**OBSERVATION n° 7**

Chien, Loulou, 1 an, appartenant à Mme R..., 25, rue Arnaud-Bernard, Toulouse.

Cet animal nous est amené à la consultation le 6 décembre 1944. Le chien a présenté, l'an dernier, une poussée aigüe d'eczéma, qui a été soignée par application d'acide tannique ; depuis quelques jours, il présente une récidive qui se traduit par des lésions aigües, inflammatoires, suitantes, prurigineuses, au niveau de la région dorso-lombaire.

L'état général est satisfaisant ; la coloration des fecès est normale, les urines contiennent quelques traces d'albumine.

Nous instituons aussitôt une médication anti-histaminique par le Néo-antergan, en injection intra-musculaire, et un traitement local, à base de pommade ichthyolée.

Trois injections sont faites, à deux jours d'intervalle : elles n'apportent rien de nouveau, ou, peut-être, une très légère amélioration. Le chien supporte sans mal les injections. Son appétit n'est nullement altéré.

A la cinquième injection, nous remarquons une amélioration sensible, se traduisant par une diminution du prurit, et un début d'assèchement des lésions. Une sixième injection de néo-antergan est faite à l'animal.

Trois jours plus tard, on constate que le prurit a disparu et que le suintement des lésions eczémateuses se tarit progressivement. La guérison ne saurait tarder à être complète, toutefois nous conseillons à la propriétaire, de continuer à enduire les lésions de pommade ichthyolée.

N.-B. — Nous sommes allés revoir le chien, un mois plus tard ; la propriétaire nous a fait part de sa satisfaction à la suite des résultats obtenus ; l'animal était guéri.

**OBSERVATION n° 8**

Chien, Loulou, 8 ans, appartenant à M. C..., 22, rue Figéac, Toulouse.

L'animal est présenté à la consultation le 30 janvier 1945.

Depuis sept à huit mois, le chien est atteint d'une névrodermite dorso-lombaire, caractérisée par une zone étendue, à poils clairsemés, sans croûtes, ni suintements, avec de temps à autre des poussées aigües prurigineuses. Jusqu'alors, tout traitement a été impuissant à juguler la maladie. Le chien reçoit une alimentation variée, mais sans viande. Ses excréments sont normaux, de même ses urines.

Le 2 février, nous commençons le traitement anti-histaminique, et localement, nous prescrivons des applications à l'aide d'une solution d'acide tannique à 5 pour cent. La première injection : l'animal a été choqué, son indisposition a duré jusqu'au soir.

La deuxième et troisième injection : le chien a été encore incommodé ; après l'injection, il a vomi, mais ces troubles ont rétrocédé quelques heures après.

Au huitième jour de traitement, nous constatons une légère amélioration : le prurit a regressé et les lésions eczémateuses sont beaucoup moins accentuées. Nous pratiquons une nouvelle injection intra-musculaire de Néo-Antergan.

L'animal nous est ramené trois jours plus tard ; le prurit a disparu : nous arrêtons notre traitement par le 2786 R.P. et nous continuons à appliquer sur les lésions eczémateuses, une solution d'acide tannique à 5 pour cent.

Le chien est revu huit jours plus tard ; sa peau est redevenue souple et se recouvre de poils. Il demeure encore une légère desquamation au niveau de la région dorsale ; le propriétaire néglige, par la suite, de nous ramener son chien.

**OBSERVATION n° 9**

Chien Colley, 6 ans, appartenant à Mme D..., à Ginestoux, Lalande.

L'animal est amené à la consultation le 9 février 1945. Ce beau spécimen de chien présente depuis trois mois, des poussées aigües d'eczéma. Il n'a subi aucun traitement : il est alimenté de légumes cuits, de pain, et ne reçoit que peu de viande et toujours cuite.

Les lésions qu'il présente, et qui siègent à la base de la queue et sur la ligne lombo-sacrée, sont ruintantes, dépilées, prurigineuses et d'étendue variable.

Les excréments sont de teinte et de consistance normales, les urines ne renferment rien de particulier.

Le 12 février, nous commençons le traitement par le Néo-Antergan ; tous les deux jours, nous pratiquons une injection intra-musculaire, de deux centimètres cubes, dosés à 0 gr. 025 par centimètre cube ; localement nous instituons un traitement à base de pommade ichthyolée.

Au sixième jour de traitement, l'état est stationnaire, le prurit n'est pas atténué, et le suintement au niveau des lésions est toujours aussi marqué.

Au huitième jour, nous notons une diminution sensible de l'intensité du prurit ; toutefois, le suintement eczémateux existe toujours au niveau des lésions.

Nous pratiquons une cinquième injection de Néo-Antergan, et demandons au propriétaire de continuer le traitement local, et de nous ramener l'animal dans une dizaine de jours. Le 1er mars, nous revoyons l'animal, les lésions sont nettement améliorées, le prurit persiste quelque peu, les poils repoussent, mais avec une densité anormale. La guérison n'est donc pas complète.

**OBSERVATION n° 10**

Chien, 2 ans, race commune, appartenant à M. L.., 9, rue Bonrepos, Toulouse.

Cet animal est présenté à la consultation le 13 février 1945.

Nous nous trouvons en présence d'un eczéma périoculaire ; l'affection se traduit par une zone diffuse, rougeâtre, légèrement humide, et très prurigineuse ; quelques lésions de grattage s'ajoutent au tableau clinique. Le propriétaire nous dit que l'affection remonte à trois semaines.

Régime alimentaire : Légumes cuits, pain, bouillies, nouilles, peu de viande.

Hygiène : Bonne.

L'examen coprologique ne décèle rien de particulier ; les urines sont normales.

Nous prescrivons au propriétaire un traitement à l'eau d'Alibour au tiers, en tamponnements sur les lésions eczémateuses, et en même temps nous faisons appliquer entre et sur les paupières, de la pommade à l'oxyde jaune de mercure pour combattre la blépharite et la conjonctivite.

L'animal nous est ramené six jours plus tard, l'état est stationnaire et le prurit est toujours aussi intense ; nous décidons d'employer la médication anti-histaminique ; le 19 février, nous faisons la première injection intra-musculaire de Néo-Antergan, et nous continuons le même traitement local à l'eau d'Alibour.

Le 21 février, nous revoyons l'animal ; le propriétaire nous dit que l'animal a été choqué à la suite de la précédente injection, et que durant toute la soirée, il est resté en état de demi-somnolence ; nous n'injectons pour cette raison qu'un centimètre cube et demi de Néo-Antergan, au lieu de deux centimètres cubes.

L'animal est revu le 23 février, son état est stationnaire ; le chien a supporté parfaitement la dernière injection.

Une troisième injection de Néo-Antergan, à la dose de un centimètre cube et demi est faite.

Le 26 février, l'animal se gratte beaucoup moins, les lésions périoculaires sèchent, la peau est moins rouge et plus souple. Nous pratiquons néanmoins une quatrième injection, et deux jours plus tard, une cinquième injection.

N.-B. — Nous avons revu le chien le 22 mars ; il présente toujours un érythème périoculaire, mais le prurit n'a pas récidivé.

C) **Conclusion.** — De ces observations, il ressort que le Néo-Antergan a un pouvoir très net sur la sédation du prurit ; en effet sur 10 cas traités, un seul sujet a vu ses démangeaisons persister (observation n° 9) ; l'atténuation du prurit obtenue par le Néo-Antergan, évite les lésions de grattage, qui compliquent et aggravent le tableau clinique ; c'est déjà là un résultat appréciable. Il est bien entendu, qu'à lui seul, le 2786 R.P. est impuissant à juguler l'affection ; un traitement local, sous forme de pommade ou de solution est nécessaire pour obtenir une amélioration, voire même une guérison des lésions eczémateuses.

De ces observations, il appert également, que les injections intra-musculaires de Néo-Antergan, sont, en général, très bien supportées ; l'observation n° 8 nous révèle un cas d'intolérance, se traduisant par quelques troubles légers, qui n'ont guère persisté. Devant un choc médicamenteux, le praticien pourra réduire la dose, comme il nous a été permis de le faire dans notre dixième observation ; ne perdons pas de vue que la médication anti-histaminique n'a pas une « posologie standard », et que les malades réagissent différemment d'un sujet à l'autre.

Quant à la durée du traitement anti-histaminique, cinq injections pratiquées à raison d'une injection tous les deux jours, suffisent d'une manière générale à supprimer le prurit ; l'amélioration des lésions eczémateuses se manifeste peu de temps après ; globalement nous pouvons dire qu'en trois semaines, notre traitement par le Néo-Antergan, aidé d'un traitement local, peut juguler une crise d'eczéma aigü, ou faire regresser des lésions eczémateuses plus ou moins anciennes.

## CHAPITRE DEUXIÈME

## Le Néo-antergan dans le traitement du broncho-spasme

A) **Le broncho-spasme.** — Nous avons vu plus haut que l'histamine avait la propriété de provoquer la contraction de la musculature bronchique.

Le broncho-spasme histaminique, peu important chez le sujet sain, est-il plus marqué chez les chiens atteints de bronchite chronique ou d'emphysème pulmonaire ?

La bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire chronique du chien se remarquent surtout chez les vieux sujets et les animaux obèses. Ces deux affections qui coexistent très souvent sur le même sujet, ne rétrogradent pas ; l'état du malade s'aggrave avec l'âge ; on note, durant l'évolution, des poussées aigües, se traduisant par des accès de dyspnée alternant avec des poussées d'eczéma, et il semble bien acquis que ces « crises dyspnéiques », ces « accès de pousse » soient dûs, comme CUILLÉ et DARRASPEN l'ont montré chez le cheval, à une contracture des fibres de Reissessen, donc à un broncho-spasme.

Si réellement les accès de dyspnée, rencontrés durant l'évolution de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire, chronique du chien, relèvent d'une augmentation du taux de l'histaminémie, l'action anti-allergique du Néo-Antergan doit être susceptible de soulager les crises dyspnéiques.

Dans nos observations cliniques qui suivent, nous avons noté les résultats obtenus dans nos essais de traitement du broncho--spasme, par le Néo-Antergan.

B) **Observations cliniques.** —

### OBSERVATION n° 1

Chien, fox, à poils durs, 13 ans, appartenant à Mme G.., 19, rue du Taur, Toulouse.

L'animal est présenté à la consultation le 14 janvier 1945.

A l'inspection, l'animal accuse une dyspnée très marquée ; sa respiration est discordante, nous notons un entrecoupement intéressant l'expiration qui se fait en deux temps.

Premier temps : court, l'hypocondre s'abaisse et le creux du flanc se dessine.

Deuxième temps : après un temps d'arrêt, l'expiration s'achève lentement.

L'examen des cavités nasales ne décèle aucun jetage.

La toux est sèche, courte, avortée.

La percussion décèle une hypersonorité de la poitrine sans tympanisme ; cette hypersonorité s'étend en arrière des limites postérieures normales de la zone de projection du poumon.

L'auscultation permet de constater que le murmure vésiculaire est amoindri ; on entend quelques râles crépitants secs, dûs au froissement des vésicules pulmonaires distendues par l'air.

Le diagnostic d'emphysème pulmonaire chronique est porté. Aussitôt, nous instituons le traitement anti-histaminique par le Néo-Antergan : injection de deux centimètres cubes, en intramusculaire, dosés à 0 gr. 025 par centimètre cube. Pour lutter contre la toux, nous prescrivons une solution ainsi constituée :

Chorydrate d'héroïne
Dionine } aa — cinq centigrammes.

Eau de laurier
Eau chloroformée } aa — 10 grammes.

(5 gouttes le matin, à midi et le soir).

L'animal nous est ramené le surlendemain ; il a très bien toléré l'injection de Néo-Antergan ; la propriétaire nous signale qu'il a eu la veille, une violente crise de dyspnée, qui lui a duré près d'une heure.

Nous pratiquons une nouvelle injection d'anti-histaminique et nous continuons le traitement à base d'héroïne.

Nous revoyons l'animal le 18 janvier, la propriétaire nous dit qu'il a encore eu la veille, une crise de dyspnée aussi violente que les précédentes crises ; nous pratiquons une troisième injection de Néo-Antergan et nous décidons de réduire l'intervalle entre les injections d'anti-histaminique, nous demandons à la propriétaire de nous ramener le chien chaque jour.

Le 19 et le 20 l'animal reçoit une quatrième et cinquième injection de Néo-Antergan.

Le sujet est revu le 20 janvier. Depuis cinq jours il n'a pas eu de crise dyspénéique ; nous arrêtons alors notre traitement anti-histaminique, nous poursuivons toutefois le traitement à base d'héroïne.

Nous revoyons l'animal le 29 janvier, la propriétaire nous fait remarquer que le chien, depuis deux jours, manifeste de nouveau des crises dyspnéiques. Notre médication anti-histaminique n'a eu qu'une action passagère. Son action n'a duré que dix jours.

**OBSERVATION n° 2**

Chienne, Cocker, 12 ans, appartenant à Mme C..., 36, rue des Filatiers, Toulouse.

L'animal est présenté à la consultation le 13 décembre 1944. La chienne a participé deux jours avant, à une partie de chasse, et depuis elle manifeste une dyspnée intense.

Température rectale : 38°6.

La toux, provoquée par pression des premiers anneaux de la trachée est sèche, forte, quinteuse, la respiration est accélérée même au repos.

La percussion ne révèle rien de particulier.

L'auscultation décèle ça et là quelques râles sibilants et ronflants. Les bruits du cœur sont modifiés dans leur force : les deux bruits sont peu frappés ; le premier bruit surtout, est affaibli.

Nous posons le diagnostic de bronchite chronique, compliquée de myocardite chronique.

Nous décidons d'entreprendre le traitement anti-histaminique par injection intra-musculaire de Néo-Antergan, et contre la myocardite, nous prescrivons le repos absolu et de la digibaïne (5 gouttes à midi et le soir).

L'animal nous est ramené le 15 décembre 1944 ; nous sommes heureux de constater une nette amélioration de son état ; nous pratiquons néanmoins une deuxième injection de Néo-Antergan et nous continuons le traitement à la digibaïne.

Le 18 décembre, la chienne est revue, son état se maintient satisfaisant, la respiration n'est plus accélérée ; la propriétaire

nous signale que la chienne s'essoufle beaucoup moins, quand elle se déplace.

Nous injectons pour la troisième fois, deux centimètres cubes de Néo-Antergan, et demandons à la propriétaire de nous ramener l'animal dans trois jours.

Le 21 décembre, la chienne nous est présentée ; sa crise dyspnéique est complètement jugulée, la respiration est redevenue normale ; la médication anti-histaminique a réussi ; en effet, nous avons revu l'animal à notre retour de vacances du jour de l'An, et nous avons pu constater l'état satisfaisant de la chienne cocker.

**OBSERVATION n° 3**

Chien groënendal, 9 ans, appartenant à M. N..., Lagarrigole, Perpignan.

(Observation recueillie par le Docteur vétérinaire Amate).

« Le 23 décembre 1944, nous sommes consultés pour un chien présentant des accès de dyspnée, survenant régulièrement chaque jour vers le soir. Le chien, beau spécimen de la race groënendal, offre une respiration accélérée, même au repos.

La température rectale est normale.

La percussion ne révèle rien de particulier.

L'auscultation décèle quelques râles ronflants. Le cœur est un peu accéléré, les bruits sont bien frappés.

Nous pensons à la strongylose cardio-pulmonaire. Mais l'analyse coprologique n'a pas permis de mettre en évidence des embryons de strongles. Aussi avons-nous été amenés à penser à une crise dyspnéique par broncho-spasme, surajoutée à une bronchite chronique.

Nous instituons un traitement anti-histaminique, par le Néo-Antergan, en injections intra-musculaires ; pour modifier les sécrétions bronchiques, nous prescrivons un sirop à base de terpine, codéïne, tolu, à parties égales (2 à 3 cuillerées par jour).

Au bout de la quatrième injection de Néo-Antergan, la respiration a repris son rythme normal ; le chien ne présente plus de crises dyspnéiques, aussi intenses que celles qu'il avait connues avant le traitement. »

C) **Conclusion.** —

Sur les trois cas traités : deux d'entre eux tirèrent profit du Néo-Antergan ; le troisième ne subit qu'une amélioration passagère (observation n° 1).

Nous ne pouvons conclure, d'une façon certaine, à l'efficacité du Néo-Antergan dans le traitement du broncho-spasme surajouté à la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire du chien ; en effet, nous ne possédons pas un nombre suffisant d'observations ; il nous a paru, toutefois, intéressant de signaler nos essais et les résultats que nous avons obtenus. Quant à savoir si la crise dyspnéique est dûe à un broncho-spasme histaminique, nous ne saurions nous prononcer, car il est bien évident que les propriétés pharmaco-dynamiques du Néo-Antergan, peuvent expliquer, indépendamment de son action antihistaminique, les résultats obtenus.

## CHAPITRE TROISIÈME

### Influence du 2786 R.P. sur la perméabilité capillaire

### Essai de traitement de l'ascite

Les travaux de MENKIN ont montré que les exsudats, provenant de foyers inflammatoires, injectés par voie intra-dermique,, dans une aire cutanée, y provoquent une augmentation de perméabilité des capillaires. D'après MENKIN, le facteur responsable serait sans relation avec l'histamine, ne provoquant ni la chute de la pression artérielle du chat, ni la contraction de l'intestin isolé du cobaye, ce dernier fait a été contredit par BIER et ROCHA-E-SILVA.

Chez le lapin, ayant reçu du bleu trypan par voie intra-veineuse, ces exsudats provoquent une rapide accumulation du colorant dans l'aire où ils ont été injectés. MENKIN insiste sur le fait que la tâche est homogène pour un exsudat inflammatoire, alors qu'elle est disposée en auréole autour d'une tâche blanche centrale pour l'histamine.

Toutefois, ces deux phénomènes ont paru si voisins à Marthe BONVALLET et à Ph. DECOURT, qu'ils ont estimé intéressant de rechercher si l'anti-histaminique de synthèse 2.786 R.P., dont l'action atténuante est apparue si marquée sur les effets cutanés de l'histamine, exercerait également une action sur l'augmentation de perméabilité des capillaires aux liquides tissulaires. Leurs premières expériences ont porté sur le liquide d'ascite.

M. BONVALLET et Ph. DECOURT injectent au chien 0,2 centimètre cube de liquide d'ascite par voie intra-dermique, immédiatement après une injection intra-veineuse du bleu Trypan. Dans ces conditions, ils observent chez le chien normal,

une accumulation rapide du colorant dans l'aire injectée, telle que l'a obtenue MENKIN. Pour le liquide d'ascite utilisé, l'intensité de la coloration était la même que pour une solution d'histamine à 1/10.000, injectée au même animal.

La sensibilité avec laquelle un individu réagit à l'injection du liquide d'ascite est identique à la sensibilité, avec laquelle il réagit à l'injection de solution d'histamine : sur 4 chiens injectés, avec le même liquide, deux ont présenté des réactions colorées intenses pour une solution d'histamine à 1/10.000 et pour le liquide d'ascite, un a réagi par une coloration nette mais faible pour l'histamine et le liquide d'ascite, enfin un dernier qui n'a présenté aucune réaction colorée à l'histamine, n'a présenté également aucune réaction avec le liquide d'ascite.

Après action du 2.786 R.P. à la dose de 4 mmg. par kilog, la réaction est, pour un même individu, atténuée exactement dans la proportion où l'est elle-même la réaction à l'histamine. M. BONVALLET et Ph. DECOURT, publient les résultats de deux expériences, faites sur deux chiens et montrent l'action exercée par le 2.786 R.P.

Le fait que, d'une part, la sensibilité des réactions d'un individu est toujours la même pour les injections de liquide d'ascite et pour les injections d'histamine, et, que d'autre part, le 2.786 R.P. influence exactement de la même façon l'action des solutions d'histamine et l'action du liquide d'ascite, nous paraît indiquer que la substance active de ce dernier doit être, ou très voisine de l'histamine, ou agir en libérant cette dernière au niveau de l'aire injectée.

Si la substance active du liquide d'ascite est l'histamine, le Néo-Antergan, 2.786 R.P., doit agir en contrariant l'histamine, c'est-à-dire en excitant les centres vaso-moteurs et en contractant les vaisseaux splanchniques.

Nous avons voulu voir le bien fondé de cette hypothèse, en expérimentant le Néo-Antergan sur deux cas d'ascite.

**Observations Cliniques** (recueillies dans les hôpitaux de la Clinique médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse).

### OBSERVATION n° 1

Chien, 8 ans, appartenant à M. A..., route d'Albi, Toulouse. Hospitalisé le 17 janvier 1945.

L'animal présente une augmentation du volume de l'abdomen ; le ventre est tendu et tombant ; du point de vue respiratoire, nous remarquons une dyspnée accompagnée d'un souffle labial ; par ailleurs, le sujet présente une oligurie marquée depuis deux jours.

A la percussion nous notons une zône de mâtité, à ligne supérieure horizontale ; la palpation et la percussion associées révèlent l'impression d'un bruit de flot ; l'auscultation du cœur permet de remarquer que les deux bruits sont sourds, lointains et mal frappés.

Nous pratiquons une paracentèse ; nous retirons de la cavité abdominale un transudat de couleur citrine, renfermant 3 gr. d'albumine ; l'examen microscopique du culot de centrifugation montre une endothéliose manifeste. Le diagnostic d'ascite d'origine cardiaque est alors porté.

Nous instituons un traitement causal à base de digitale (X gouttes de digitaline par jour), et un traitement général à base de diurétiques :

| | |
|---|---|
| Chlorure de calcium..... | 12 gr. |
| Théobromine .. ..... | 1 à 2 gr. |

à donner une fois par jour, dilués dans un peu d'eau sucrée. A ce traitement, nous associons la médication anti-histaminique par le Néo-Antergan, à la dose de 2 dentimètres cubes, en injections intra-musculaires, répétées tous les deux jours.

L'animal est vu chaque jour, son état s'améliore ; la dyspnée a pratiquement disparu, du fait de la paracentèse qui a éliminé le liquide d'ascite ; le diaphragme a repris sa position normale postérieure ; et la contraction des muscles abdominaux n'est plus empêchée, aussi la respiration devient, chaque jour, de plus en plus proche de la normale.

Les mictions sont plus abondantes, l'oligurie n'est plus aussi accusée.

Le 31 janvier, l'animal est considéré guéri ; l'état général est très satisfaisant ; le sujet est redevenu gai et son appétit est bon ; aussi, décidons-nous d'écrire au propriétaire de venir reprendre l'animal.

En résumé, l'action de la digitaline, du chlorure de calcium,

et de la théobromine et cinq injections de Néo-Antergan, ont empêché que le liquide d'ascite se renouvelle. Quelle part attribuer à la médication anti-histaminique dans cette guérison ? La contribution du 2.786 R.P., sans être à elle seule suffisante, semble néanmoins avoir été un adjuvant sérieux, en provoquant une vaso-constriction des vaisseaux splanchniques et en excitant les centres vaso-moteurs, comme l'a montré B.-N. HALPERN, dans ses expériences portant sur l'antagonisme histamine-anti-histaminiques de synthèse.

**OBSERVATION n° 2**

Chat, 8 ans, appartenant à Mme C..., 2, rue Aversen, Delorme.

L'animal a été hospitalisé le 20 janvier 1945, et après examen, le diagnostic d'ascite a été porté.

Le 20 janvier, l'animal est tuberculiné par injection sous cutanée de 0,75 centimètre cube de tuberculine ; la réaction s'est avérée négative, aussi la suspicion de tuberculose est écartée.

Le 21 janvier, nous pratiquons une paracentèse, à environ deux centimètres en arrière de l'ombilic ; l'examen du liquide d'ascite n'a révéle qu'une endothéliose.

Le 22 janvier, nous refaisons une ponction à l'abdomen et nous injectons à l'animal 2 centimètres cubes de Néo-Antergan en intra-musculaire.

Le 23 au matin, le chat est trouvé mort dans sa cage. A l'autopsie, les poumons offrent une congestion passive généralisée aux deux lobes ; le cœur est fortement dilaté à droite ; le foie présente un mouvement de cirrhose ; la rate, le pancréas, les reins n'offrent rien de particulier ; l'intestin, annelé et épaissi, est le siège d'une entérite chronique, vraisemblablement d'origine parasitaire.

En conclusion, seule la première observation mérite d'être retenue.

Là encore, nous ne possédons pas un nombre suffisant d'observations, aussi nous ne pouvons conclure, d'une façon précise, à l'efficacité du 2.786 R. P. dans le traitement de l'ascite.

## TABLEAU SYNOPTIQUE DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Afin de pouvoir en tirer plus aisément des conclusions, nous avons groupé dans le tableau suivant, les principales indications fournies par nos observations

| AFFECTIONS TRAITÉES | AGE | Nombre d'injections de Néo-Antergan pratiquées | RESULTATS Au cours ou immédiatement après traitement | | | RESULTATS Chez les animaux revus après un mois au moins | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Positif | Douteux | Négatif | Positif | Douteux | Négatif |
| **1° ECZEMA. —** | | | | | | | | |
| Observation N° 1 | 6 ans | 4 injections | + | | | + | | |
| Observation N° 2 | 3 ans | 5 injections | | × | | non revu | | |
| Observation N° 3 | 13 ans | 4 injections | + | | | non revu | | |
| Observation N° 4 | 11 ans | 5 injections | + | | | non revu | | |
| Observation N° 5 | 5 ans | 6 injections | + | | | non revu | | |
| Observation N° 6 | 5 ans | 5 injections | + | | | non revu | | |
| Observation N° 7 | 1 an | 6 injections | + | | | + | | |
| Observation N° 8 | 8 ans | 5 injections | | × | | | × | |
| Observation N° 9 | 6 ans | 5 injections | | | — | | | — |
| Observation N° 10 | 2 ans | 5 injections | | × | | | × | |
| **2° BRONCHO-SPASME. —** | | | | | | | | |
| Observation N° 1 | 13 ans | 5 injections | | | | | | |
| Observation N° 2 | 12 ans | 4 injections | + | | — | | — | |
| Observation N° 3 | 9 ans | 4 injections | + | | | + | | |
| | | | | | | + | | |
| **3° ASCITE. —** | | | | | | | | |
| Observation N° 1 | 8 ans | 5 injections | + | | | non revu | | |
| Observation N° 2 (chat) | 8 ans | 1 injection | Mort en cours de traitement | | | | | |

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il résulte de nos observations que :

La thérapeutique par le Néo-Antergan, 2.786 R. P., doit être considérée, en ce qui concerne son action dans les syndromes allergiques, comme une médication purement symptomatique.

Elle n'empêche en aucune façon la libération d'histamine, ou de substance H qui caractérise les maladies du type anaphylactique.

Elle ne détruit nullement l'histamine et n'influence pas davantage les processus physiologiques de son inactivation au sein de l'organisme. Il est probable qu'elle neutralise les effets de l'histamine par un mécanisme purement pharmaco-dynamique, en modifiant le comportement des organes de choc, de telle manière que l'histamine devient incapable d'y exercer ses effets habituels.

On conçoit, dans ces conditions, que l'action des anti-histaminiques de synthèse, et du 2.786 R. P. en particulier, soit toujours une action transitoire, variable avec la susceptibilité momentanée des tissus et des individus. Il s'agit d'une médication agissant sur la cause immédiate des accidents allergiques, mais n'exerçant aucune influence sur leur cause primitive réelle. On ne saurait donc demander aux anti-histaminiques de synthèse, ni des guérisons définitives, ni même des améliorations durables. Ils n'en demeurent pas moins des médicaments de haute utilité, précieux quand il importe d'agir vite, et qui ne deviendront superflus qu'au moment où nous possèderons en même temps que la clef des états allergiques, la possibilité de leur opposer une thérapeutique étiologique régulièrement efficace.

**Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur.**
Signé : DARRASPEN.

**Vu : Le Président de la thèse**
Signé : VINCENT.

**Vu : Le Doyen.**
Signé : GORSE.

**Vu et permis d'imprimer**
**Toulouse, le 9 Avril 1945.**

**Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,**
Signé : DOTTIN.

# BIBLIOGRAPHIE


1. — ANAN & OKASAKI - Cités par HAZARD (R.), dans « Sympathicolytiques de synthèse » - « in chimiothérapie », de LOEPER. Paris 1942.

2. — BIER (O.) & ROCHA E SILVA - comptes rendus de la Société de Biologie 1938 - Tome 129, p. 769 et 779.

3. — BONVALET (Marthe) & DECOURT (Ph.) - sur l'augmentation de perméabilité capillaire provoquée par injection de liquide d'ascite.
Influence du 2.786 R. P. - Comptes rendus de la Société de Biologie - Tome 138, n° 9 et 10 - 1944, p. 272.

4. — BOVET (D.) & HORCLOIS (R.) & WALTHER (F.) : Propriétés anti-histaminiques de la N. p. méthoxy-benzyl. N. Diméthyl amino éthyl-a-amino-pyridine - Comptes-rendus de la Société de Biologie t. 138 - N°s 3 et 4, 1944, pages 99 et 100.

5. — CUILLE & DARRASPEN (E.) : La belladone dans le traitement de l'emphysème pulmonaire du cheval. Revue de médecine vétérinaire 15/6/29.

6. — DECOURT (Ph.) : Troubles provoqués par les antagonistes de l'histamine. Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris - N°s 1-2-3-4-1943.

7. — DUREL (P.) : Incidents de traitement par l'Antergan.
Bulletin médical N° 13 du 15 juin 1944.

8. — FAICOURT (R.) : Etiopathogénie de l'eczéma - Thèse Alfort 1938.

9. — FELDBERG (W.) & SCHILF (E.) : Histamine - I. SPRINGER, Berlin 1930.

10. — FOURNEAU (E.) & BOVET (D.) : Comptes-rendus de la Société de Biologie 1933. Tome 113, page 388.

11. — GADDUM (J.-H.) & DALE (H.-H.) : « Gefasserweitern de Stoffe der gewebe », Leipzig - 1936.

12. — HALPERN (B.-N.) : Anti-histaminiques de Synthèse. Essais de Chimiothérapie dans les états allergiques.
Archives internationales de Pharmaco-dynamie et de Thérapie du 31 décembre 1942.

13. — HENRY & BORY : Etude de dermatologie comparée - MASSON & Cie 1936.

14. — KONZETT (H.) & ROESSLER (R.) : Arch. exp. patho. und. pharmakol. 1940. Tome 195, page 71.

15. — LEBLOIS : Documents pour servir à l'édification d'une dermatologie animale (chien et chat) - VIGOT Frères - 1926.

16. — MARTIN, BRIZARD & FLORIO : De quelques modifications humorales dans certaines formes d'eczéma chez le chien - Déductions thérapeutiques - Revue de Médecine Vétérinaire, Octobre 37, p. 561.

17. — MENKIN (V.) : Journ. of. exp. méd. 1936.

18. — PELLERAT (T.) & BADEL (M.) : Histamine et anti-histaminique de synthèse en dermatologie - Journal de Médecine de Lyon. P. 203 à 206 - Année 1944.

19. — POPOFF (V.) : Du traitement de l'eczéma du chien par l'Antergan. Thèse - Toulouse 1944.

20. — SCICLOUNOFF (F.) & JUNET (R.) : Contribution à l'étude clinique de la médication anti-allergique.
Revue médicale de la Suisse Romande - N° 7 du 25 juillet 1943.

21. — STAUB (A.-M.) & BOVET (D.) : Comptes-rendus de la Société biologique 1937 - Tome 124, page 547.

22. — TASSEL (J.) : Dermite dorso-lombaire du chien. Thèse - Alfort - 1938.

# TABLE DES MATIÈRES

Avant - propos ..... 7

Introduction ..... 8

**Première Partie**

**LE NÉO-ANTERGAN ET SES PROPRIÉTÉS**

Des anti-histaminiques de synthèse au Néo-Antergan.... 11

Propriétés physico-chimiques du Néo-Antergan..... 13

Posologie — Intolérance — Toxicité..... 14

Mode d'administration — Circulation et élimination.... 17

L'histamine — Rôle physiologique..... 20

Antagonisme : Histamine — 2.786 R. P..... 23

**Deuxième partie**

**INDICATIONS CLINIQUES**

Le Néo-Antergan dans le traitement de l'eczéma..... 29

Le Néo-Antergan dans le traitement du broncho-spasme.. 39

Influence du 2.786 R. P. sur la perméabilité capillaire.... 44

Essais de traitement de l'ascite..... 44

Tableau synoptique des observations cliniques..... 48

CONCLUSIONS GÉNÉRALES ..... 49

BIBLIOGRAPHIE ..... 51

Coopérative Ouvrière
d'Imprimerie - Sancerre